

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ИМАТИНИБ

Регистрационный номер: ЛП-000380

Торговое название: Иматиниб

Международное непатентованное название: иматиниб

Формы выпуска: капсулы

Состав:

Одна капсула содержит:

Активное вещество: иматиниб мезилат - 119,5 мг, в пересчете на иматиниб - 100,0 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрократаллическая - 48,5 мг, повидон-К25 - 3,7 мг, кросполвикон - 5,0 мг, кремния диоксид коллоидный -1,5 мг, магния стеварт -1,8 мг.

Капсулы твердые желатиновые № 2

Состав корочки капсулы: титана диоксид - 2%, желати - до 100%.
Состав крышечки капсулы: титана диоксид - 2%, желати - до 100%.

Описание: капсулы твердые желатиновые № 2. Корпус и крышечка непрозрачные, белого цвета. Содержимое капсул - смесь (гранул и порошка от белого до белого с коричневым или желтым оттенком цвета. Допускается уплотнение содержимого капсулы в комки по форме капсулы, легко разрушаемые при надавливании.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - ингибитор протенинтинкина.

Код АТХ: L01XE01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Иматиниб оказывает избирательное ингибирующее действие на фермент Bcr-Abl-тирозинкиназа, образующуюся при слиянии участка гена Bcr (breakpoint cluster region) и protoонгена Abl (Abelson) на клеточном уровне. Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, экспрессирующих Bcr-Abl тирозинкиназу, включая незарлые лейкозные клетки, образующиеся у пациентов с положительными по Philadelphia-хромосоме хроническом миелолейкозом и острым лимфобластном лейкозом.

Иматиниб селективно ингибирует Bcr-Abl-позитивные колонии, полученные из клеток крова крои-сомы больных хроническим миелолейкозом. Иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухлею желудочно-кишечного тракта, экспрессирующих тирозинкиназу с участием c-Kit рецептора.

Активация рецепторов F-фактора роста тромбоцитов или Abl-фрагмента тирозинкиназы может являться причиной развития как миелодиспластического/миелопролиферативных заболеваний, так и миелозоофильного синдрома и хронического зоонофильного лейкоза и вызбухающей дерматофибросаркомы.

Активация c-Kit рецептора тирозинкиназы и рецептора ф-фактора роста тромбоцитов может лежать в основе патогенеза системного мастоцитоза. Иматиниб ингибирует передачу сигнала в клетках и клеточную пролиферацию, возникающую в результате нарушения регуляции активности факторов роста тромбоцитов и стволовых клеток, c-Kit- рецептора и Abl-фрагмента тирозинкиназы.

Фармакокинетика

После приема внутрь биодоступность препарата составляет в среднем 98 %. Коэффициент вариации для показателя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составляет 40-60 %. При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров, в сравнении с приемом натощак, отмечается незначительное снижение степени всасывания (уменьшение максимальной концентрации (C_{max}) иматиниба в плазме крови на 11 %, площадь под AUC - на 7,4 %) и замедление скорости всасывания (увеличение времени (T_{max}) достижения максимальной концентрации иматиниба в плазме крови на 1,5 ч.).

Распределение

Около 95 % иматиниба связывается с белками плазмы (главным образом с альбумином и кислыми альфа-глобулинами, в незначительной степени - с липопротеинами).

Метаболизм

Иматиниб метаболизируется, главным образом, в печени с образованием основного метаболита (N-деметилированного пиперазинового производного), циркулирующего в кровяном русле. Метаболит иматиниба обладает фармакологической активностью, сходной с активностью исходного вещества. Значение AUC метаболита составляет 16 % от AUC - иматиниба. Связывание метаболита с белками плазмы подобно таковому для иматиниба.

Выведение

После приема одной дозы препарат выводится из организма в течение 7 дней, преимущественно в виде метаболитов (68 % кишечником и 13 % - почками). В неизменном виде выводится около 25 % дозы (20 % - кишечником и 5 % - почками). Период полувыведения (T_{1/2}) иматиниба составляет около 18 ч.

При повторных приемах препарата 1 раз в сутки, фармакокинетические параметры не изменяются, в равновесной концентрации (C_{ss}) иматиниба превышает исходную концентрацию в 1,5-2,5 раза.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

В группе лиц старше 65 лет было выявлено незначительное увеличение объема распределения (Vd) на 12 %. Было отмечено влияние массы тела на величину клиренса иматиниба. Так, для пациентов с массой тела до 60 кг клиренс иматиниба составляет 8,5 мл/ч, а для пациентов с массой тела 100 кг - 11,8 мл/ч. Однако эти различия не проявляются настолько существенными, чтобы требовалось изменение дозы препарата в зависимости от массы тела пациента. Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола.

У детей, как и у взрослых, иматиниб быстро всасывается после приема внутрь. AUC у данной группы пациентов в диапазоне доз 200 до 340 мкг/сут «сходна с таковой» у взрослых в диапазоне доз 400 мг и 600 мг соответственно. После повторного приема иматиниба установлена кумуляция препарата.

На основе объединенного популяционного фармакокинетического анализа у детей с гематологическими заболеваниями было показано, что клиренс иматиниба пропорционален площади поверхности тела, другие демографические показатели (возраст, масса тела и индекс массы тела) не имеют клинически значимого влияния на экспозицию иматиниба. У пациентов с различной степенью нарушения функции печени средние значения AUC не увеличиваются.

При применении иматиниба у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина > 30 мл/мин) отмечалось повышение экспозиции препарата в плазме в 1,5-2,0 раза, соответствующие уменьшению концентрации кислых альфа - гликороптеинов (основных белков плазмы, связывающих ИМАТИНИБ). Корреляции между экспозицией препарата и тяжестью почечных нарушений не выявлено.

Показания к применению

- Впервые выявленный положительный по Philadelphia-хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) у детей и взрослых;
- Ph+ хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) в хронической фазе при неудаче предшествующей терапии интерфероном альфа или в фазе акселерации, или blastoid криза у детей и взрослых;
- Впервые диагностированный положительный по Philadelphia-хромосоме (Ph+) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей и взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией;
- Рецидивированный или рефрактерный Ph+ острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией;
- Миелодиспластическое/миелопролиферативные заболевания, связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов, у взрослых пациентов;
- Системный мастоцитоз у взрослых пациентов с отсутствием D816V-c-Kit мутации или с неизменным с-Kit мутационным статусом;
- Лигерозоофильный синдром или хронический зоонофильный лейкоз у взрослых с позитивной или негативной аномалией FIP117-PDGFR альфа-тирозинкиназы;
- Неопластичные или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли позитивные по c-Kit (CD117) у взрослых пациентов;
- Адьювантная терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей позитивных по c-Kit (CD117) у взрослых пациентов;
- Неопластичная, рецидивирующая или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к иматинибу и другим компонентам препарата.

Детский возраст (эффективность и безопасность не установлены).

- до 1-го года у пациентов с Ph+ острым лимфобластным лейкозом;

- до 2-х лет у пациентов с Ph+ хроническим миелоидным лейкозом;

- до 18 лет по остальным показаниям.

Беременность и период кормления грудью.

С осторожностью

Следует с осторожностью применять иматиниб у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин), сердечно-сосудистыми заболеваниями или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности, а также при проведении регулярной процедуры гемодиализа. При одновременном применении с препаратами ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, с препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4, парацетамолом, варфарином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания.
Женщинам детородного возраста во время терапии иматинибом и как минимум в течение 3-х месяцев после следует применять эффективные методы контрацепции.

В настоящее время данных по применению иматиниба у беременных женщин нет. Иматиниб оказывает токсическое воздействие на репродуктивную функцию, однако потенциальный риск для плода пока неизвестен. Не рекомендуется забеременеть во время приема препарата. Иматиниб не следует применять при беременности.

Иматиниб или его метаболиты в значительных количествах выделяются с молоком, поэтому в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды, чтобы снизить риск развития желудочно-кишечного расстройства.
Дозы 400 и 600 мг в сутки следует принимать в 1 прием; суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема - по 400 мг утром и вечером.
Пациентам, не имеющим возможности проглотить капсулу целиком, например детям, препарат можно принимать в разведенном виде; содержимое капсул разводить водой или яблочным соком. Содержимое необходимого количества капсул помещают в стакан, запивают жидкостью и размешивают ложкой; в результате образуется суспензия. Получившуюся суспензию следует принимать внутрь сразу после приготовления.

При Ph+ ХМЛ рекомендуемая доза иматиниба зависит от фазы заболевания. В хронической фазе Ph+ ХМЛ доза составляет 400 мкг/сут; в фазу акселерации и при blastoid кризе - 600 мкг/сут.
Препарат следует принимать 1 раз в сутки.

Лечение препаратом проводится до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

При отсутствии выраженных побочных эффектов и нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкозом, возможно повышение дозы с 400 мг до 600 мг или до 800 мг у пациентов в хронической фазе заболевания, и с 600 мг до 800 мг в сутки у пациентов в фазе акселерации и при blastoid кризе. Такое повышение дозы может быть необходимо при прогрессировании хронического миелолейкоза (на любой стадии), при отсутствии удовлетворительного гематологического ответа после 3 месяцев лечения, при отсутствии гематологического ответа через 12 месяцев терапии или при ураге ранее достигнутого гематологического или цитогенетического ответа.
Расчет режима дозирования у *детей старше 2-х лет* основывается на площади поверхности

тела (мг/м²).
Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м². Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата можно принимать одновременно или разделить на 2 равных приема - утром и вечером.

Нет данных по применению препарата у *детей младше 2 лет*.

При *Ph+ остром лимфобластном лейкозе* рекомендуемая доза иматиниба составляет 600 мг в сутки.

При *рецидивированном или рефрактерном Ph+ остром лимфобластном лейкозе* у взрослых пациентов рекомендуемая доза иматиниба составляет 600 мг в сутки.
Расчет режима дозирования у *детей старше 1 года* основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м². Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата рекомендуется принимать одновременно.

При *миелодиспластическом/миелопролиферативных* заболеваниях рекомендуемая доза иматиниба составляет 600 мг в сутки.

При *неопластичных или метастатических злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях* рекомендуемая доза иматиниба составляет 400 мг. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы иматиниба с 400 мг до 600 мг или до 800 мг.

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию иматинибом следует прекратить. Затем лечение может быть возобновлено в зависимости от тяжести наблюдавшегося побочного эффекта.

При применении препарата в качестве *адьювантной терапии у пациентов с астроинтестинальными стромальными опухолями* рекомендуемая доза составляет - 400 мкг/сут. Оптимальная длительность адьювантной терапии не установлена. Минимальная продолжительность лечения составляет 3 года.

При *непереработанной, рецидивирующей или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме* рекомендуемая доза иматиниба составляет 800 мг в сутки.

При *системном мастоцитозе* при отсутствии D816V-c-Kit мутации рекомендуемая доза иматиниба составляет 400 мг в сутки. При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности

предающей терапии рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки.
При системном мастоцитозе обусловленном аномалией FIP117-PDGFR в тирозинкиназой, образующейся в результате слияния генов FIP like и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мкг/сут.

При *виперзоофильном синдроме или/ли хроническом зоонофильном лейкозе* (ГЭСХЛЗ) у взрослых пациентов рекомендуемая доза составляет 400 мкг/сут. У пациентов с ГЭСХЛЗЭ, образующейся в результате слияния генов FIP like и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мкг/сут. Лечение proceed до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию иматинибом следует прекратить.

Пациенты с нарушениями функции печени
Поскольку иматиниб метаболизируется, главным образом, в печени, пациентам с легкими, средней степени или тяжелыми нарушениями функции печени иматиниб следует назначать в минимальной суточной дозе - 400 мг. При развитии нежелательных токсических эффектов дозы препарата необходимо уменьшить. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушениями функции почек

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с легкими или средней степени нарушениями функции почек лечение иматинибом следует начинать с минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз в сутки. Хотя опыт применения иматиниба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или при проведении регулярной процедуры гемодиализа ограничен, у данной категории пациентов терапия препаратом также можно начать с 400 мг 1 раз в сутки.

При переносимости иматиниба начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности - увеличена.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Коррекция режима дозирования при развитии не гематологических побочных эффектов препарата

При развитии любого серьезного не гематологического побочного эффекта, связанного с приемом препарата, терапию следует прекратить до разрешения ситуации. Затем лечение может быть возобновлено в дозе, превысившей от тяжести наблюдавшегося побочного эффекта.

При увеличении концентрации билирубина и активности трансаминаз печени в сыворотке крови в 3 и 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН), соответственно, лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее 1,5xВГН и активности «печеночных» трансаминаз до значения менее 2,5xВГН. Терапию иматинибом возобновляют с уменьшенной суточной дозой; у взрослых дозу уменьшают с 400 мг до 300 мг в сутки или с 600 мг до 400 мг в сутки, или с 800 мг до 600 мг в сутки; у детей - с 400 мг до 300 мг в сутки.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных побочных эффектов со стороны системы кроветворения (тяжелые тромбоцитопения, нейтропения).
При возникновении нейтропении и тромбоцитопении требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, в зависимости от степени выраженности этих нежелательных явлений.

При системном мастоцитозе (СМ) и виперзоофильном синдроме или/ли хроническом зоонофильном синдроме (ГЭСХЛЗ), обусловленных аномалией FIP117-PDGFR в тирозинкиназе (исходная доза иматиниба 100 мг), в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов <1*10⁹/л или количества тромбоцитов <50*10⁹/л рекомендуется:

- отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет > 1,5*10⁹/л и тромбоцитов >75*10⁹/л;
- возобновить лечение иматинибом в дозе, применяемой до прерывания терапии.
- При хронической фазе Ph+ ХМЛ у детей и взрослых (начальная доза для взрослых - 400 мг для детей - 340 мг/м²), злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолей, миелодиспластическом/ миелопрлиферативных заболеваниях, СМ и ГЭСХЛЗ) у взрослых пациентов (начальная доза - 400 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов <1 *10⁹/л или количества тромбоцитов <50*10⁹/л рекомендуется:
 - отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет > 1,5*10⁹/л и тромбоцитов > 75*10⁹/л;
 - возобновить лечение иматинибом в дозе, применяемой до прерывания терапии.
- В случае повторного снижения количества нейтрофилов <1*10⁹/л или количества тромбоцитов <50*10⁹/л следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение иматинибом в исходной дозе 400 мг (у детей - 290 мг/м²).

В фазу акселерации и blastoid криза Ph+ ХМЛ у детей и взрослых и при Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых - 600 мг для детей - 340 мг/м²) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов <0,5*10⁹/л или количества тромбоцитов <1*10⁹/л после одного или более месяцев лечения рекомендуется:

- проверить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга);
 - если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу иматиниба до 400 мг (у детей 280 мг/м²);
 - если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг (у детей 200 мг/м²);
 - если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет >1*10⁹/л и тромбоцитов >75*10⁹/л;
 - возобновить лечение иматинибом в дозе 300 мг (у детей - 200 мг/м²).
- При неопластичной, рецидивирующей или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме* (начальная доза иматиниба 800 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов <1*10⁹/л или количества тромбоцитов <50*10⁹/л рекомендуется:

- отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет > 1,5*10⁹/л и тромбоцитов > 75*10⁹/л;
 - возобновить лечение иматинибом в дозе 600 мг.
 - В случае повторного снижения количества нейтрофилов <1*10⁹/л или количества тромбоцитов <50*10⁹/л следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение иматинибом в уменьшенной дозе 400 мг.
- Побочное действие**

Профиль безопасности иматиниба хорошо изучен. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) (> 10%), связанными с приемом препарата, были: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, головная боль, диспепсия, отеки, повышение массы тела, тошнота, диарея, абдоминальные боли, повышенная утомляемость, миалгии, судороги мышц, кожная сыпь. Часто отмечались периферические отеки преимущественно в периорбитальной области и нижних конечностях. В среднем эти НЯ были легкими или умеренно выраженными. Тяжелые НЯ и состояния их развития сложи при приеме иматиниба взрослыми и детьми с лейкозом. Миелосупрессия, НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отеки и кожная сыпь возникают при применении иматиниба как при ХМЛ, так и при злокачественных стромальных опухолях ЖКТ. У пациентов с ХМЛ чаще развивается миелосупрессия, а у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ чаще возникает желудочно-кишечные и внутриполужевые кровотечения. Другие нарушения со стороны ЖКТ, такие как obstruction ЖКТ, перфорация и изъязвление, встречаются чаще при стромальных опухолях ЖКТ.

Другими серьезными НЯ при применении иматиниба являются гепатотоксичность, острая почечная недостаточность, гиподиспепсия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли и задержка роста у детей.

Пациенты с нарушениями функции печени (включая умеренно и паразитическое заболевание) отмечались случаи печеночной недостаточности, гепатит, острый панкреатит, желтуха, лейкопения, нозофарингит, пневмония, синусит, воспаление подложки клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевогоыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис, редко - микозы.

Доброкачественные, злокачественные и неопухолевые новообразования (включая кисты и полипы): редко - синдром лизиса опухоли.

Пациенты с нарушениями функции почек и почечной недостаточности: очень часто - нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто - панцитопения, фебрильная нейтропения, часто - тромбоцитемия, лимфопения, унетение костно-мозгового кроветворения, зоофильная, лимфаденопатия, редко - гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - анорексия; часто - гипокальциемия, повышение или снижение аппетита, гиподиспепсия, дегидратация, гипергидриемия, поварга, неслого ответа после 3 месяцев лечения, гипонатриемия, гипонатриемия редко - гипернатриемия, гипернатриемия редко - гипонатриемия редко - гипонатриемия редко - гипонатриемия редко - гипонатриемия редко.

Нарушения психики: часто - бессонница; часто - депрессия, тревога, снижение либидо; редко - спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение, нарушение вкуса, парестетия, нечасто - геморагический инсульт, обморок, периферическая нейропатия, гипестезия, сонливость, мигрень, нарушение зрения, часто - снижение слуховых рефлексов, нос, тремор; редко - повышенное внутричерепное давление, судороги, невризм черепной нерва, субдуральные гематомы.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - отек век, повышение слезоотделения, конъюнктивальные кровоизлияния, конъюнктивит, синдром «сухого» глаза, «затуманивание» зрения; нечасто - раздражение глаз, боли в глазах, орбитальный отек, кровоизлияния в склеру глаза, ретинальные кровоизлияния, блефарит, макулярный отек, редко - катаракта, отек диска зрительного нерва, глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - вертиго, шум в ушах, снижение слуха.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: часто - «приливы», кровоизлияния, нечасто - ощущение сердцебиения, хроническая сердечная недостаточность, отек легких, тахикардия; редко - аритмия, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот, повышение артериального давления, гематомы, субдуральные гематомы, полохонение конечностей, снижение артериального давления, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, свободная: часто - носовое кровотечения, одышка, кашель, нечасто - альвеолярный выпот, боли в груди или гортани, фарингит; редко - легочный фиброз, плевральный выпот, легочные кровоизлияния, легочная гипертензия.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе; часто - вздутие живота, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, гастрит; нечасто - стоматит, изъязвление слизистой полости рта, желудочно-кишечный дискомфорт, эзофагит, буллезная сыпь, пустулезная сыпь, редко - диффузия, панкреатит; редко - олеит; паралитическаяобструктивная кишечная непроходимость, воспаление кишечника.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности «печеночных» ферментов, нечасто - желтуха, гепатит, гипербилирубинемия, редко - печеночная недостаточность, некроз печени.

Дерматологические реакции: очень часто - периорбитальные отеки, дерматит, экзема, сыпь; часто - отечность лица, отечность век, зуд, эритема, сухость кожи, аллергия, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации; нечасто - петиехии, повышенное потоотделение, крапивница, эикомы, повышенная predisposalность к образованию гематом, легкое образование гематом, повреждение ногтей, прыщи, гипогликоземия, желтизна, гиперпигментация кожи, гипопигментация кожи, псориаз, фолликулярный дерматит, буллезная сыпь, пустулезная сыпь, редко - острый фебрильный нейтрофильный дерматит (Синдром Свента), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, васкулитарная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, острая генерализованная пулпулезная экзема.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто - мышечные спазмы и судороги, костно-мышечные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях; часто - припухлость суставов; нечасто - мышечная слабость и судороги, редко - мышечная слабость, артриты; часто неизвестна - замедление роста у детей.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - острая почечная недостаточность, боли в почках, часто мочеиспускание, гематурия.

Нарушения со стороны эндокринной системы, половых органов и молочных желез: нечасто - гипонатриемия, эректильная дисфункция, менорпатия, нарушения менструального цикла, сексуальная дисфункция, боли в сосках, увеличение молочных желез, отеки груди.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость, увеличение массы тела; часто - слабость, повышение температуры тела, анасарка, одышка, дрожь, снижение массы тела, нечасто - боль в груди, общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные исследования: нечасто - повышение активности щелочной фосфатазы, креатининфосфатазы, лактатдегидрогеназы и содержания креатинина в сыворотке крови; редко - повышение активности амиллазы в плазме крови.

Имеются отдельные сообщения о развитии выраженной острой дыхательной недостаточности с летальным исходом у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями, выраженной нейтропенией и другими серьезными сопутствующими заболеваниями.

Соблюдаться об отдельных случаях развития гастроинтестинальных перфораций с летальным исходом.

При применении иматиниба в клинической практике, а также в ходе дополнительных клинических исследований отмечался следующие НЯ, перечисленные ниже по органам и системам (группированные согласно MedDRA) с указанием частоты их возникновения: очень часто (> 10 %), часто (>1 % и < 10 %), нечасто (> 0,1 % и < 1 %), редко (> 0,01 % и < 0,1 %), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (размер популяции пациентов не определен и ниже перечисленным НЯ не установлена (размер популяции пациентов не определен).

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто - отек мозга.

Нарушения со стороны органа зрения: редко - кровоизлияния в стекловидное тело.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: нечасто - тромбозы/эмболии; редко - перикардит, тампонада сердца; очень часто - аналитический шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: не-

часто - острая дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто - паралитическая/